

# METHOD FOR MEASURING ANTIMUCIN ANTIBODY, CANCER MEASURING METHOD, AND CANCER DIAGNOSTIC MEDICINE

**Publication number:** JP9189702

**Publication date:** 1997-07-22

**Inventor:** IMAI SHUNSUKE; KUROIWA YASUYUKI; KAMITSURA MASAYOSHI; NAKAO YOSHIKI

**Applicant:** HITACHI CHEMICAL CO LTD

**Classification:**

**- international:** G01N33/50; G01N33/53; G01N33/574; G01N33/50; G01N33/53; G01N33/574; (IPC1-7): G01N33/574; G01N33/50; G01N33/53

**- European:**

**Application number:** JP19960001393 19960109

**Priority number(s):** JP19960001393 19960109

[Report a data error here](#)

## Abstract of JP9189702

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To effectively detect a cancer by forming a mucin peptides-antimucin antibody complex by bringing a specimen into contact with mucin peptides and measuring the complex. **SOLUTION:** A mucin peptides-antimucin antibody complex is formed by bonding an antimucin antibody contained in a specimen to mucin peptides through an antigen-antibody reaction caused by bringing the specimen into contact with the mucin peptides by mixing the specimen in the mucin peptides. At the time of measuring the complex, an immunoassay method in which the antimucin antibody contained in the specimen is measured by utilizing an antibody labeled with, for example, an enzyme, radioisotope, etc., or an agglutination method in which the variation of the turbidity or absorbance of the specimen caused by the formation of the complex, etc., is measured can be utilized. The serum, etc., of a patient can be utilized as the specimen and a phosphoric acid buffer solution containing a surface activate agent can be utilized as a cleaning solution. This measuring method using the antimucin antibody can be effectively utilized for the measurement of cancer.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-189702

(43) 公開日 平成9年(1997)7月22日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N	33/574		G 0 1 N 33/574	B
	33/50		33/50	T
	33/53		33/53	V

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平8-1393	(71) 出願人	000004455 日立化成工業株式会社 東京都新宿区西新宿2丁目1番1号
(22) 出願日	平成8年(1996)1月9日	(72) 発明者	今井 俊介 京都府綴喜郡田辺町河原里ノ内49
		(72) 発明者	黒岩 保幸 茨城県日立市東町四丁目13番1号 日立化成工業株式会社医薬品研究所内
		(72) 発明者	上面 雅義 茨城県日立市東町四丁目13番1号 日立化成工業株式会社医薬品研究所内
		(74) 代理人	弁理士 若林 邦彦
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗ムチン抗体の測定法、癌の測定法及び癌診断薬

(57) 【要約】

【課題】 癌の検出・測定に有用な抗ムチン抗体の測定法、被検者が癌であるか否かの診断に有効な癌の測定法及び被検者が癌であるか否かの診断に有効な癌診断薬を提供する。

【解決手段】 検体とムチンペプチド類を接触させてムチンペプチド類-抗ムチン抗体複合体を形成させ、該複合体を測定することを特徴とする抗ムチン抗体の測定法、検体中に存在する抗ムチン抗体を測定することを特徴とする癌の測定法及びムチンペプチド類を有効成分とする癌診断薬。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 検体とムチンペプチド類を接触させてムチンペプチド類-抗ムチン抗体複合体を形成させ、該複合体を測定することを特徴とする、抗ムチン抗体の測定法。

【請求項2】 検体中に存在する抗ムチン抗体を測定することを特徴とする、癌の測定法。

【請求項3】 検体とムチンペプチド類を接触させてムチンペプチド類-抗ムチン抗体複合体を形成させ、該複合体を測定する工程を含む、請求項2記載の癌の測定法。

【請求項4】 ムチンペプチド類が、配列番号1で示されるペプチドの中の連続した少なくとも5個のアミノ酸からなる配列を含むペプチドである、請求項3記載の癌の測定法。

【請求項5】 ムチンペプチド類が、配列番号1～4のいずれかで示されるペプチドである、請求項3又は4に記載の癌の測定法。

【請求項6】 ムチンペプチド類を有効成分とする、癌診断薬。

【請求項7】 ムチンペプチド類が、配列番号1で示されるペプチドの中の連続した少なくとも5個のアミノ酸からなる配列を含むペプチドである、請求項6記載の癌診断薬。

【請求項8】 ムチンペプチド類が、配列番号1～4のいずれかで示されるペプチドである、請求項6又は7に記載の癌診断薬。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗ムチン抗体の測定法、癌の測定法及び癌診断薬に関する。

## 【0002】

【従来の技術】ムチンは、腺癌等で大量に合成される糖タンパク質であるが、正常細胞でも合成されている（ゾッター・エスら、キャンサー・レビュー、11-12巻、55-101頁（1988年）（Zotter, S. et al., Cancer Rev., Vol. 11-12, p. 55-101 (1988)））。これまでに、ムチンに対するマウスのモノクローナル抗体の作製及びそのモノクローナル抗体が認識するアミノ酸配列が報告されている（テイラー・パパディミトリオウ・ジェイら、インターナショナル・ジャーナル・オブ・キャンサー、28巻、17-21頁（1981年）（Taylor-Papadimitriou J. et al., Int. J. Cancer, Vol. 28, p. 17-21 (1981)））。そして、ムチンに対するマウスのモノクローナル抗体を用い、癌マーカーとしてムチン自体を測定し、これにより、癌を診断する方法が報告されている（ハイエス・ディー・エフら、ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション、75巻、1397-1402頁（1985年）（Hayes, D.F. et al., J. Clin. Invest., Vol. 75, p. 1397-1402 (1985)））。しかしながら、この方法では、的確に癌の診断

ができる程度までの陽性率が得られず、被検者が癌でありながら陰性と誤診するおそれがあるという問題があった。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】請求項1記載の発明は、癌の検出・測定に有用な抗ムチン抗体の測定法を提供するものである。請求項2、3、4及び5記載の発明は、被検者が癌であるか否かの診断に有効な癌の測定法を提供するものである。請求項6、7及び8記載の発明は、被検者が癌であるか否かの診断に有効な癌診断薬を提供するものである。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記（1）～（8）に関する。

（1）検体とムチンペプチド類を接触させてムチンペプチド類-抗ムチン抗体複合体を形成させ、該複合体を測定することを特徴とする、抗ムチン抗体の測定法。

（2）検体中に存在する抗ムチン抗体を測定することを特徴とする、癌の測定法。

（3）検体とムチンペプチド類を接触させてムチンペプチド類-抗ムチン抗体複合体を形成させ、該複合体を測定する工程を含む、上記（2）記載の癌の測定法。

（4）ムチンペプチド類が、配列番号1で示されるペプチドの中の連続した少なくとも5個のアミノ酸からなる配列を含むペプチドである、上記（3）記載の癌の測定法。

【0005】（5）ムチンペプチド類が、配列番号1～4のいずれかで示されるペプチドである、上記（3）又は（4）に記載の癌の測定法。

（6）ムチンペプチド類を有効成分とする、癌診断薬。

（7）ムチンペプチド類が、配列番号1で示されるペプチドの中の連続した少なくとも5個のアミノ酸からなる配列を含むペプチドである、上記（6）記載の癌診断薬。

（8）ムチンペプチド類が、配列番号1～4のいずれかで示されるペプチドである、上記（6）又は（7）に記載の癌診断薬。

## 【0006】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。  
ムチン

ムチンは、前述したように糖タンパク質であり、ヒトのムチンは配列番号1で示されるペプチドのアミノ酸配列を有する（ランカスター・シー・エーら、バイオケミカル・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーション、173巻、1019-1029頁（1990年）（Lancaster, C.A. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 173, p. 1019-1029 (1990)））。なお、配列表において、アミノ酸配列は、アミノ基末端のアミノ酸を1番としている（以下同様）。

## 【0007】ムチンペプチド類

本発明におけるムチンペプチド類は、ムチン、その一部分、又はムチンもしくはその一部分を含むペプチドの総称であり、ペプチド鎖中にアミノ酸以外の有機化合物（脂質、カルボン酸、アミノカルボン酸等の残基）が介在している化合物を含む。上記ムチンペプチド類は、検体中に存在する抗ムチン抗体の抗原となりうることで、即ち、ムチンとしての抗原性を保有することが必要とされる。

【0008】ムチンペプチド類は、ムチンが抗原性を有する最小の大きさの観点から、配列番号1で示されるペプチドの中の連続した少なくとも5個のアミノ酸からなる配列を含むペプチド（以下、ペプチドAという）であることが好ましい。配列番号1で示されるペプチドの中の連続した少なくとも5個のアミノ酸からなる配列としては、例えば、配列番号4で示されるペプチドのアミノ酸配列が挙げられ、このペプチドもペプチドAの一例である。このアミノ酸配列は、ムチンに対するマウスのモノクローナル抗体が認識するエピトープのアミノ酸配列であり、ムチンとしての抗原性を保有する。

【0009】ムチンペプチド類のペプチド鎖中に含有されるムチン由来のアミノ酸配列が長いほうが高感度の抗原抗体反応を期待することができることから、ペプチドAとしては、配列番号1で示されるペプチドの中の連続した20個以上のアミノ酸からなる配列を含むペプチドであることが好ましい。このようなペプチドとしては、例えば、配列番号2で示されるペプチドが挙げられる。このペプチドはヒトのムチンの断片であり、ムチンとしての抗原性を保有する。

【0010】また、ペプチドAとしては、抗原性を高める観点から、配列番号1で示されるペプチドの中の連続した少なくとも5個のアミノ酸からなる配列が繰り返された配列を有するペプチドであることが好ましい。繰り返し単位となる配列としては、例えば、前記配列番号2で示されるペプチドのアミノ酸配列等が挙げられる。繰り返し回数は特に限定されないが、通常、1～10回とされる。繰り返し単位同士は、直接又は介在物を介して結合する。介在物としては、例えば、アミノ酸配列やアミノ酸残基以外の有機化合物等が挙げられる。前記アミノ酸配列に含まれるアミノ酸の個数は特に限定されないが、通常、1～50個とされ、前記アミノ酸配列の具体例としては、例えば、アラニン-アラニン-アラニンからなるアミノ酸配列等が挙げられる。また、前記有機化合物としては、例えば、脂質、カルボン酸、アミノカルボン酸等の残基が挙げられる。前記有機化合物中の炭素数は特に限定されないが、通常、1～100個とされ、前記有機化合物の具体例としては、例えば、ステアリン酸残基が挙げられる。

【0011】このようなペプチドとしては、例えば、配列番号3で示されるペプチドが挙げられる。このペプチドは配列番号2のペプチドからなる繰返し単位を3個含

有するペプチドのアミノ基末端側にアラニン-アラニン-アラニンが結合した、63個のアミノ酸からなる配列を含むペプチドであり、ムチンとしての抗原性を保有し、その抗原性が高い。前記アラニン-アラニン-アラニンは、前記繰返し単位を3個含有するペプチドを担体に固定するためのスペーサーである。

【0012】また、ムチンとしての抗原性を保有する限り、ペプチドAは、配列番号1で示されるペプチドからアミノ酸（例えば1～462個）が欠落しているものであってもよい。欠落するアミノ酸の個数が多すぎると、ペプチドAのムチンとしての抗原性が損なわれる傾向がある。欠落するアミノ酸の個数が多い場合（例えば5個以上）、ムチンとしての抗原性が低下しやすいので、この低下をできるだけ小さくするためには、配列番号1で示されるペプチドから欠落するアミノ酸は連続しているものであることが好ましい。

【0013】さらに、ムチンとしての抗原性を保有する限り、ペプチドAとしては、ムチン由来のアミノ酸配列に加えてそれ以外のアミノ酸配列を含有するペプチドを利用することもできるが、このペプチドは、ムチンとしての抗原性に対して、ムチン以外の化合物としての抗原性がないか又は低いことが必要とされる。このようなペプチドの例としては、配列番号1で示されるペプチドの中のアミノ酸が他のアミノ酸で置換されているペプチド、配列番号1で示されるペプチドの中にアミノ酸が挿入されているペプチド、配列番号1で示されるペプチドの中の連続した少なくとも5個のアミノ酸からなる配列に、直接又は介在物を介して、アミノ酸若しくは他のペプチドが結合したペプチド等が挙げられる。

【0014】置換又は挿入されるアミノ酸の個数が多い場合（例えば5個以上）、また、結合する他のペプチドに含まれるアミノ酸の個数が多すぎる場合（例えば1,000個以上）、ムチンとしての抗原性が低下しやすいので、この低下をできるだけ小さくするためには、配列番号1で示されるペプチドの中において置換又は挿入されるアミノ酸は連続しているものであることが好ましく、また、結合する他のペプチドは1,000個未満のアミノ酸からなる配列であることが好ましい。置換されるアミノ酸は類似の性質を有するものであることが好ましく、例えば、グリシンとアラニンの置換が挙げられる。結合するアミノ酸若しくは他のペプチドとしては、例えば、アラニン、アラニン-アラニン-アラニン、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ等が挙げられる。介在物としては、前述したものが挙げられる。前記介在物、アミノ酸若しくは他のペプチドは、前記配列番号1で示されるペプチドの中の連続した少なくとも5個のアミノ酸からなる配列のアミノ基末端側とカルボキシル基末端側のいずれに結合してもよい。

【0015】ムチンペプチド類の製造法

本発明におけるムチンペプチド類を製造する方法として

は、例えば、化学合成法や遺伝子組換え法が挙げられる。化学合成法としては、例えば、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)固相合成法があり、市販のペプチド合成機を利用することができる。この方法は、「アサートン・イーラ、ソリッド・フェーズ・ペプチド・シンセシス・ア・プラクティカル・アプローチ、アイ・アール・エル・プレス、オックスフォード(1989年)(Atherton E. et al., Solid phase peptide synthesis a practical approach, IRL Press, Oxford (1989))」に詳細に記載されている。

【0016】遺伝子組換え法としては、例えば、本発明におけるムチンペプチド類をコードするDNAをベクターに挿入して組換えベクターを構築し、それを宿主に挿入して形質転換体を作製し、その形質転換体から目的のペプチドを精製する方法がある。本発明におけるムチンペプチド類をコードするDNAとしては、例えば、配列番号1で示されたペプチドのアミノ酸配列をコードするDNAが挙げられる。ベクターとしては、例えば、プラスミドやファージ等が挙げられる。宿主としては、例えば、大腸菌、枯草菌、酵母等が挙げられる。

【0017】抗ムチン抗体の測定法及び癌の測定法  
抗ムチン抗体の測定法としては、例えば、検体とムチンペプチド類を接触させてムチンペプチド類-抗ムチン抗体複合体を形成させ、該複合体を測定する方法を利用することができる。検体とムチンペプチド類を接触させる方法としては、例えば、検体とムチンペプチド類を混合する方法を利用することができる。

【0018】ムチンペプチド類-抗ムチン抗体複合体は、抗原抗体反応によって、ムチンペプチド類と検体中の抗ムチン抗体が結合したものである。この複合体を測定する方法としては、例えば、標識物で標識された抗体を利用し、その標識を利用して検体中の抗ムチン抗体を測定する方法(免疫測定法)、ムチンペプチド類-抗ムチン抗体複合体の形成に基づいた試料の濁度や吸光度の変化を測定する方法(凝集法)などを利用することができる。免疫測定法としては、標識物が酵素である酵素免疫測定法、標識物が放射性同位元素である放射免疫測定法等を利用することができる。なお、本発明において、「測定」は、定量的な測定だけでなく、「検出」等の定性的な測定も含む。

【0019】酵素免疫測定法を利用して抗ムチン抗体を測定する方法としては、例えば、前記ムチンペプチド類を担体に固定し、この担体に検体を添加し、洗浄し、酵素標識化2次抗体を添加し、洗浄し、基質を添加し、前記酵素と基質を反応させ、その反応による発光、発色等を測定する方法を利用することができる。担体としては、例えば、マイクロタイタープレートやラテックス粒子等が使用できる。ムチンペプチド類を担体に固定する方法としては、例えば、ビオチンとアビジン(又はストレプトアビジン)を利用する結合方法等が挙げられる。

ビオチンとアビジン(又はストレプトアビジン)を使用するペプチド等の固定化方法の一般的手法は、例えば、「石川栄治著、超高感度酵素免疫測定法、学会出版センター、1993年」に記載されている。

【0020】検体としては、例えば、被検者の血清等が利用できる。洗浄に用いる洗浄液としては、例えば、界面活性剤を含むリン酸緩衝液が利用できる。リン酸緩衝液としては、例えば、ダルベッコPBS(-)を使用することができる。酵素標識化2次抗体としては、例えば、ヤギ抗ヒト免疫グロブリン抗体等が使用でき、このような抗体は、例えば、ピアス(PIERCE)社等から購入することができる。基質としては、例えば、酵素がパーオキシダーゼである場合は、3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン(シグマ社製、商品名:TMB)を使用することができる。

【0021】癌を測定する方法としては、例えば、血清として、健康人の血清と被検者の血清を使用し、前述したように抗ムチン抗体を測定し、結果を比較する方法を利用することができる。健康人の血清には、抗ムチン抗体が多く含まれる。従って、健康人の血清を用いた場合、抗ムチン抗体の力価(抗体価)は高くなる傾向にある。ところが、癌患者の血清に含まれる、抗ムチン抗体は、健康人の血清の場合と比較して少ない。従って、癌患者の血清を用いた場合、抗ムチン抗体の力価(抗体価)は低くなる傾向にある。従って、被検者の血清を使用して求めた抗ムチン抗体の抗体価が、健康人の血清を使用して求めた抗ムチン抗体の抗体価と比べて低い場合、被検者が癌である可能性があるとして診断することができる。なお、健康人の個体の生理学的な格差を是正するため、使用する健康人の数をできるだけ多くし、健康人における抗ムチン抗体の抗体価の範囲を定めておくことが好ましい。また、実際に癌であるか否かを診断するに際しては、公知の他の癌診断法と併用し、その結果も考慮した上で診断することが好ましい。

#### 【0022】癌診断薬

本発明の癌診断薬は、前記ムチンペプチド類を有効成分とするものであり、例えば、前記ムチンペプチド類が固定化された担体等が挙げられ、また、該担体のほかに前記酵素標識化2次抗体、前記基質、防腐剤、安定化剤、増感剤等が同封されたキットなども挙げられる。本発明の癌診断薬は、例えば、卵巣癌、乳癌、大腸癌、胃癌、肺癌等の診断に利用できる。また、本発明の癌診断薬は、手術後の癌転移の有無を調べるためのマーカーとしても利用できる。

#### 【0023】

【実施例】以下、実施例により本発明を詳細に説明する。

#### 実施例1 ムチンペプチド類の合成

ムチンに対するマウスのモノクローナル抗体が認識するエピトープのアミノ酸配列が配列番号4で示されるペプ

チドのアミノ酸配列であることから、このアミノ酸配列を含むムチンペプチド類のアミノ酸配列として、まず、配列番号2で示されるペプチドのアミノ酸配列を設計した。さらに、このアミノ酸配列が3個繰り返され、かつ、アミノ基末端側にスパーサーとしてアラニン-アラニン-アラニンからなるアミノ酸配列が存在するムチンペプチド類のアミノ酸配列として、配列番号3で示されるペプチドのアミノ酸配列を設計した。9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) 固相合成法に従い、ミリポア9050プラス・ペプシンセサイザー (Millipore 9050 plus pepsynthesizer) (ミリポア (Millipore) 社商品名) を用い、次のようにして、配列番号3で示されるペプチドのアミノ酸配列を有するムチンペプチド類 (但し、アミノ基末端側はビオチン化されている) を合成した。

【0024】1. 0gの9-フルオレニルメチルオキシカルボニル-グリシン-ポリエチレングリコール-ポリスチレン (Fmoc-Gly-PEG-PS) (支持体置換率: 0.2ミリエイクイバレント (miliequivalent) /g) を出発物質とし、各Fmocアミノ酸をFmoc-Gly-PEG-PSの4倍モル添加して反応させた。ペプチド合成時のカルボキシル基末端の活性化は、ジイソプロピルカルボニルジイミダゾール (DIPCDI) とヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) の混合物を用いて行った。得られたムチンペプチド類に、予め1gのジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた0.1gのビオチンを添加し、得られたムチンペプチド類のアミノ基末端側をビオチン化した。

【0025】実施例2 抗ムチン抗体の抗体価の測定  
(1) ムチンペプチド類の固定化

アジ化ソーダ0.02% (w/v) を含むダルベッコPBS (-) に、ストレプトアビジン (シグマ社製) 4μg/ml を溶解し、得られた溶液を、マイクロタイタープレート (メンコ社製) に、ウエル (プレート中に設けられた試料を注ぐためのくぼみ) あたり75μlずつ分注し、4℃で一昼夜静置した。ダルベッコPBS (-) としてはダルベッコPBS (-) 「ニッスイ」 (日水製薬 (株) 製商品名) を使用した。

【0026】静置後、ウエル中の溶液を吸引除去し、ウエルあたり200μlのダルベッコPBS (-) を用いてウエルを洗浄し、この洗浄操作をさらに2回行った。次に、ウシ血清アルブミン1% (w/v) 及びアジ化ナトリウム0.02% (w/v) を含むPBS (-) を、ウエルあたり300μlずつ分注し、37℃で30分間静置した。ウエル中の溶液を吸引除去後、Tween 20 0.005% (v/v) を含むダルベッコPBS (-) をウエルあたり250μl用いてウエルを洗浄し (以下、この操作をPBS (-) T洗浄操作と略す)、このPBS (-) T洗浄操作をさらに1度行った。そして、ウシ血清アルブミン1% (w/v)、アジ化ソーダ

0.02% (w/v) 及び実施例1で合成されたムチンペプチド類2.5mg/mlを含むダルベッコPBS (-) を、ウエルあたり100μlずつ分注し、室温で一昼夜静置し、ウエル中の溶液を吸引除去後、PBS (-) T洗浄操作を3回行った。

【0027】(2) 血清 (抗ムチン抗体 (1次抗体) 含有) の添加

ウシ血清アルブミン1% (w/v) 及びアジ化ソーダ0.02% (w/v) を含むダルベッコPBS (-) を用い、健常人又は卵巣癌患者の血清を500倍に希釈した。希釈された血清を、ウエルあたり100μlずつ分注し、4℃で一昼夜静置し、PBS (-) T洗浄操作を7回行った。

【0028】(3) 酵素標識化2次抗体の添加及び発色反応

パーオキシデース標識ヤギ抗ヒトイムノグロブリン抗体 (PIERCE社製) をウシ血清アルブミン1% (w/v) を含むダルベッコPBS (-) で1000倍に希釈し、これをウエルあたり100μlずつ分注し、室温で2時間静置した。その後、ウエル中の溶液を吸引除去し、PBS (-) T洗浄操作を7回行った。その後、蒸留水をウエルあたり100μlを分注し、吸引除去した。TMB (シグマ社製、商品名) 1錠、ジメチルスルホキシド1ml、過酸化水素水2μlを0.2Mリン酸クエン酸緩衝液 (pH 5.0) 9mlに溶解した溶液を調製し、これをウエルあたり200μlを分注し、室温で10分間静置し、発色反応させた。そして、2M硫酸をウエルあたり100μlずつ加え、発色反応を停止させ、ウエル中の溶液の450nmの吸光度を測定し、抗体価とした。

【0029】(4) 測定結果

健常人10例及び卵巣癌患者32名の血清を使用して得られた抗体価を、それぞれ、表1、表2、表3及び表4に示す。健常人の抗体価の平均±標準偏差は、0.315±0.053であった。これに対し、卵巣癌患者の抗体価の平均±標準偏差は、0.200±0.053であり、卵巣癌患者の抗体価が健常人の抗体価に比較して有意に低かった。このことから、抗ムチン抗体の抗体価を測定することにより、卵巣癌の診断ができることが明らかになった。

【0030】

【表1】

表 1

健常人検体番号	吸 光 度
1	0.248
2	0.3185
3	0.315
4	0.2755
5	0.392
6	0.299
7	0.283
8	0.4175
9	0.325
10	0.28

【0031】

【表2】

表 2

癌患者検体番号	組 織 型	吸 光 度
1	悪性ブルネル	0.247
2	漿液性腺癌	0.21
3	漿液性腺癌	0.2215
4	明細胞癌	0.212
5	漿液性腺癌	0.243
6	漿液性腺癌	0.1265
7	漿液性腺癌	0.2175
8	明細胞癌	0.166
9	未分化癌	0.2065
10	漿液性腺癌	0.11
11	漿液性腺癌	0.1165

【0032】

【表3】

表 3

癌患者検体番号	組 織 型	吸 光 度
12	漿液性腺癌	0.1995
13	粘液性腺癌	0.276
14	漿液性腺癌	0.163
15	漿液性腺癌	0.1615
16	漿液性腺癌	0.1925
17	漿液性腺癌	0.2355
18	粘液性腺癌	0.222
19	漿液性腺癌	0.1495
20	類内膜癌	0.2885
21	類内膜癌	0.185
22	漿液性腺癌	0.219

【0033】

【表4】

表 4

癌患者検体番号	組 織 型	吸 光 度
23	明細胞癌	0.2425
24	明細胞癌	0.1905
25	粘液性腺癌	0.1075
26	粘液性腺癌	0.2075
27	漿液性腺癌	0.1825
28	混合型腺癌	0.1135
29	漿液性腺癌	0.147
30	明細胞癌	0.273
31	漿液性腺癌	0.268
32	漿液性腺癌	0.2905

## 【0034】

【発明の効果】請求項1記載の抗ムチン抗体の測定法は、癌の測定に有用である。請求項2、3、4及び5記載の癌の測定法は、被検者が癌であるか否かの診断に有効である。請求項6、7及び8記載の癌診断薬は、被検者が癌であるか否かの診断に有効である。

## 配列

Met Thr Pro Gly Thr Gln Ser Pro Phe Phe Leu Leu Leu Leu Thr  
 1 5 10 15  
 Val Ler Thr Val Val Thr Gly Ser Gly His Ala Ser Ser Thr Pro Gly  
 20 25 30  
 Gly Glu Lys Glu Thr Ser Ala Thr Gln Arg Ser Val Pro Ser Ser Thr  
 35 40 45  
 Glu Lys Asn Ala Val Ser Met Thr Ser Ser Val Leu Ser Ser His Ser  
 50 55 60  
 Pro Gly Ser Gly Ser Ser Thr Thr Gln Gly Gln Asp Val Thr Leu Ala  
 65 70 75 80  
 Pro Ala Thr Glu Pro Ala Ser Gly Ser Ala Ala Thr Trp Gly Gln Asp  
 85 90 95  
 Val Thr Ser Val Val Thr Arg Pro Ala Leu Gly Ser Thr Thr Pro Pro  
 100 105 110  
 Ala His Asp Val Thr Ser Ala Pro Asp Asn Lys Pro Ala Pro Gly Ser  
 115 120 125  
 Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro  
 130 135 140  
 Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ala Pro Asp  
 145 150 155 160  
 Asn Arg Thr Ala Leu Gly Ser Thr Ala Pro Pro Val His Asn Val Thr  
 165 170 175  
 Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Gly Ser Ala Ser Thr Leu Val His Asn  
 180 185 190  
 Gly Thr Ser Ala Arg Ala Thr Thr Pro Ala Ser Lys Ser Thr Pro  
 195 200 205  
 Phe Ser Thr Pro Ser His Ser Asp Thr Pro Thr Thr Leu Ala Ser His  
 210 215 220

## 【0035】

## 【配列表】

配列番号：1  
 配列の長さ：467  
 配列の型：アミノ酸  
 配列の種類：ペプチド



Ser Thr Lys Thr Asp Ala Ser Ser Thr His His Ser Thr Val Pro Pro  
 225 230 235 240  
 Leu Thr Ser Ser Asn His Ser Thr Ser Pro Gln Leu Ser Thr Gly Val  
 245 250 255  
 Ser Phe Phe Phe Leu Ser Phe His Ile Ser Asn Leu Gln Phe Asn Ser  
 260 265 270  
 Leu Glu Asp Pro Ser Thr Asp Trp Tyr Gln Glu Leu Gln Arg Asp Ile  
 275 280 285  
 Ser Glu Met Phe Leu Gln Ile Tyr Lys Gln Gly Gly Phe Leu Gly Leu  
 290 295 300  
 Ser Asn Ile Lys Phe Arg Pro Gly Ser Val Val Val Gln Leu Thr Leu  
 305 310 315 320  
 Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ile Asn His Asp Val Glu Thr Gln Phe Asn  
 325 330 335  
 Gln Tyr Lys Thr Glu Ala Ala Ser Thr Tyr Asn Leu Thr Ile Ser Asp  
 340 345 350  
 Val Ser Val Ser Asp Val Pro Phe Pro Phe Ser Ala Gln Ser Gly Ala  
 355 360 365  
 Gly Val Pro Gly Trp Gly Ile Ala Leu Leu Val Leu Val Cys Val Leu  
 370 375 380  
 Val Leu Ala Ile Val Tyr Leu Ile Ala Leu Ala Val Cys Gln Cys Arg  
 385 390 395 400  
 Arg Lys Asn Tyr Gly Gln Leu Asp Ile Phe Pro Ala Arg Asp Thr Tyr  
 405 410 415  
 His Pro Met Ser Glu Tyr Pro Thr Tyr His Thr His Gly Arg Tyr Val  
 420 425 430  
 Pro Pro Ser Ser Thr Asp Arg Ser Pro Tyr Lys Val Ser Ala Gly Asn  
 435 440 445  
 Gly Gly Ser Ser Leu Ser Tyr Thr Asn Pro Ala Val Ala Ala Thr Ser  
 450 455 460  
 Ala Asn Leu  
 465 467

【0036】配列番号：2

配列の長さ：20

配列の型：アミノ酸

配列の種類：ペプチド

配列

Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro  
 1 5 10 15  
 Pro Ala His Gly20

【0037】配列番号：3

配列の長さ：63

配列の型：アミノ酸

配列の種類：ペプチド

配列

Ala Ala Ala Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro Asp Thr Arg Pro  
 20 25 30  
 Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly Val Thr Ser Ala Pro  
 35 40 45  
 Asp Thr Arg Pro Ala Pro Gly Ser Thr Ala Pro Pro Ala His Gly  
 50 55 60 63

【0038】配列番号：4

配列の長さ：5

配列の型：アミノ酸

配列の種類：ペプチド

配列

Ala Pro Asp Thr Arg

1

5

---

フロントページの続き

(72)発明者 中尾 義喜

茨城県日立市東町四丁目13番1号 日立化  
成工業株式会社医薬品研究所内